

## PRODUCTION OF 4,5-DIHYDRO(1,2,4) TRIAZOLO(4,3,-A)QUINOXALINE DERIVATIVE

PUB. NO.: 06-128262 [JP 6128262 A]  
PUBLISHED: May 10, 1994 (19940510)  
INVENTOR(s): MAKINO TETSUYA  
KATO TETSUYA  
APPLICANT(s): TORAY IND INC [000315] (A Japanese Company or Corporation),  
JP (Japan)  
APPL. NO.: 04-281677 [JP 92281677]  
FILED: October 20, 1992 (19921020)  
INTL CLASS: [5] C07D-487/04; C07D-487/04; C07D-241/00; C07D-249/00  
JAPIO CLASS: 14.1 (ORGANIC CHEMISTRY -- Organic Compounds); 14.4 (ORGANIC  
CHEMISTRY -- Medicine)  
JOURNAL: Section: C, Section No. 1235, Vol. 18, No. 427, Pg. 133,  
August 10, 1994 (19940810)

## ABSTRACT

PURPOSE: To simply and efficiently obtain the intermediate for producing medicines, agrichemicals, etc.. without using a sulfur compound, by reacting a triazoloquinoxaline derivative with a reducing agent.

CONSTITUTION: A (1,2,4)triazolo(4,3-a)quinoxaline derivative of formula I (R<sup>(sup 1)</sup> is H, lower alkyl, 3-5C cycloalkyl, (substituted) aryl; R<sup>(sup 2)</sup>, R<sup>(sup 3)</sup> are H, lower alkyl, lower alkoxy, halogen; R<sup>(sup 4)</sup> is H, lower alkyl) is reacted with a reducing agent (e.g. sodium borohydride) to produce the objective compound of formula II.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-128262

(43) 公開日 平成6年(1994)5月10日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup> C 0 7 D 487/04 // (C 0 7 D 487/04 241: 00 249: 00)	識別記号 1 4 5	庁内整理番号 7019-4C	F I	技術表示箇所
--	---------------	-------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数1 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平4-281677

(22) 出願日 平成4年(1992)10月20日

(71) 出願人 000003159

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 牧野 哲也

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(72) 発明者 加藤 徹哉

神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株式会  
社基礎研究所内

(54) 【発明の名称】 4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I) の [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン誘導体を還元剤と反応させ、下記一般\*

\*式 (I I) の 4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン誘導体を製造する。  
【化1】



(I)

(II)

(式中、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル、炭素数3~5のシクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表し、R<sup>4</sup> は水素、または

低級アルキルを表す)

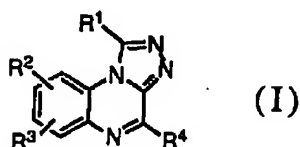
【効果】 硫黄化合物を使用することなく、簡便にかつ効率良く4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] キノキサリン誘導体 (I I) 製造することができる。

1

【特許請求の範囲】

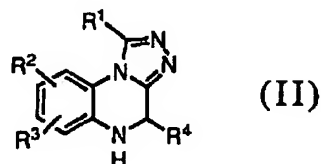
【請求項1】 下記一般式 (I)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル、炭素数3～5のシクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表し、R<sup>4</sup> は水素、または低級アルキルを表す) で示される[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体を還元剤と反応させることを特徴とする下記一般式 (I I)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は前記と同義) で示される4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

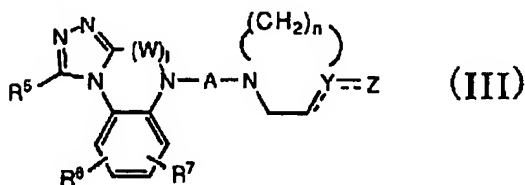
【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬、農薬等の製造中間体として有用な4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明者らは、抗ヒスタミン作用と抗P A F作用を合せ持った薬剤の探索を行ってきた結果、その一例としてP C T / J P 9 2 / 0 0 5 2 3において、下記一般式 (I I I)

【化3】

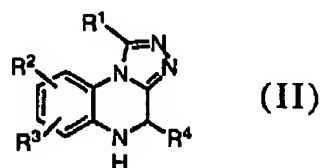


【式中、R<sup>5</sup> は水素、低級アルキル、または炭素数3～5のシクロアルキルを表し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンを表し、WはC=O、C R<sup>6</sup> R<sup>9</sup> (R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup> はそれぞれ水素、低級アルキルを表す) を表し、Aは、炭素数1～5の飽和もしくは不飽和アルキレンを表し、ヘテロ原子を含んでも良い。lは0～2を表し、nは1～3を表し、—は単結合もしくは二重結合を表し、YはNまたはCを

2

表し、ZはC (B) A r<sup>1</sup> A r<sup>2</sup> (Bは水素、ヒドロキシ、もしくはメトキシを、A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup> はそれぞれ、水素、置換もしくは非置換のアリールを表す)、C A r<sup>1</sup> A r<sup>2</sup> (A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup> は上記に同じ)、O—C H A r<sup>1</sup> A r<sup>2</sup> (A r<sup>1</sup>、A r<sup>2</sup> は上記に同じ)、または縮合芳香環を表す] で表されるN-置換4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体が両作用を合せ持つ化合物であることを報告しており、その合成中間体である下記一般式 (I I)

【化4】



(式中、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル、炭素数3～5のシクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表し、R<sup>4</sup> は水素、または低級アルキルを表す) で示される4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体の製造方法も例示されている。

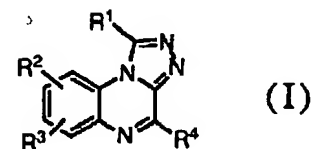
【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、P C T / J P 9 2 / 0 0 5 2 3に報告されている一般式 (I I) の4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体の製造方法は、毒性および悪臭の強い硫黄化合物を使用しており特別の反応装置が必要とされる等の理由から満足できるものではない。

【0004】

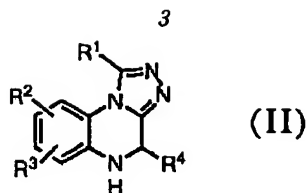
【課題を解決するための手段】 これらの欠点を克服するため、本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I I) の4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体の新規合成法を見出し本発明を完成させた。すなわち本発明は、下記一般式 (I)

【化5】

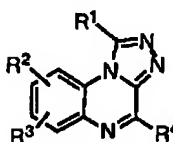
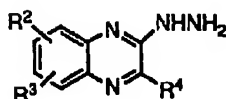
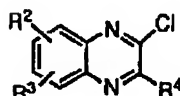
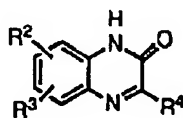


(式中、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル、炭素数3～5のシクロアルキル、または置換もしくは非置換アリールを表し、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ水素、低級アルキル、低級アルコキシ、またはハロゲンを表し、R<sup>4</sup> は水素、または低級アルキルを表す) で示される[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体を還元剤と反応させることをにより下記一般式 (I I)

【化6】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前記と同義)で示される4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサ\*



【0007】本発明で使用する[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(I)としては、例えば、[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-エチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-プロピル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-イソプロピル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1,4-ジメチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-メチル-4-エチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-(2-フリル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、1-(2-チエニル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンなどが挙げられる。

【0008】本発明の目的物である4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(II)としては、例えば、4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-エチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-プロピル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-イソプロピル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1,4-ジメチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-メチル-4-エチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-(2-フリル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン、4,5-ジヒドロ-1-(2-チエニル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキ

\* リン誘導体を製造する方法を提供するものである。

【0005】本発明において、原料として用いる[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(I)は、例えば文献記載の方法(J. Am. Chem. Soc., 82, 4044(1960))により以下の反応工程によって製造することができる。

【0006】

【化7】

サリンなどが挙げられる。

【0009】本発明で使用する還元剤としては、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素カリウム、水素化ほう素リチウムなどが挙げられ、好ましくは水素化ほう素ナトリウムが良い。還元剤の使用量としては、特に制限はないが、通常、[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体に対して0.3~2倍モル使用し、好ましくは0.5~1倍モル使用するのが良い。

【0010】本発明で使用する反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、テトラヒドロフランなどが挙げられ、好ましくはメタノール、エタノールである。

【0011】反応温度は、0℃から溶媒の沸点、好ましくは40℃から80℃の範囲で行われる。反応時間は用いる溶媒、反応温度によって異なるが、30分から10時間の範囲で行われる。

【0012】本発明で得られる4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(II)を用いることにより、PCT/J P 92/00523に記載された方法に従い、抗ヒスタミン、抗PAF作用を併せ持つN-置換4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(III)を容易に製造することができる。

【0013】

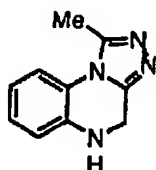
【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこの実施例によって限定されるものではない。

【0014】実施例1

5

4,5-ジヒドロ-1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(1)

【化8】



(1)

1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン1.24 g をエタノール50mlに溶解し、この中に水素化ほう素ナトリウム0.28gを加えた。2時間加熱還流後、溶媒を留去、水を加えクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去、残査をエタノールより再結晶し題記化合物を1.14g得た。

【0015】淡黄色結晶

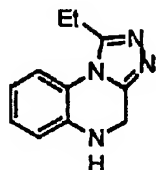
mp:173~174℃

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3230, 1562, 1510, 1499, 1431<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.50-6.82(4H, m), 4.58(2H, d, J=1.8), 4.18(1H, brs), 2.78(3H, s)MS:186(M<sup>+</sup>)

【0016】実施例2

4,5-ジヒドロ-1-エチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(2)

【化9】



(2)

1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに1-エチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いる以外は、実施例1と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0017】無色結晶

mp:147-151℃

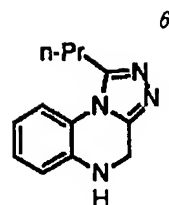
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3264, 1562, 1522, 1499, 1437, 1315, 745, 420 cm<sup>-1</sup><sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.43(1H, m), 7.3-6.8(3H, m), 4.57(2H, d, J=1.8), 4.16(1H, brs), 3.12(2H, q, J=7.5), 1.51(3H, t, J=7.3)

MS(EI):200, 144, 118

【0018】実施例3

4,5-ジヒドロ-1-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(3)

【化10】



(3)

1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに1-プロピル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いる以外は、実施例1と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0019】無色結晶

mp:116-120℃

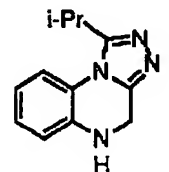
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3242, 2970, 1615, 1562, 1524, 1502, 1460, 1431, 1299, 750, 420<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.42(1H, d, J=7.9), 7.3-6.8(3H, m), 4.57(2H, d, J=1.8), 4.16(1H, brs), 1.91(2H, t, J=7.4), 2.2-1.7(2H, m), 1.10(3H, t, J=7.3)

MS(EI):214, 144, 118

【0020】実施例4

4,5-ジヒドロ-1-イソプロピル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(4)

【化11】



(4)

1-メチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンの代わりに1-イソプロピル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリンを用いる以外は、実施例1と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0021】無色結晶

mp:126-129℃

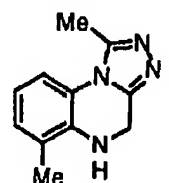
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3254, 2974, 1562, 1524, 1508, 1460, 1431, 1325, 1301, 1278, 745<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.47(1H, d, J=7.5), 7.3-6.8(3H, m), 4.55(2H, d, J=1.8), 4.32(1H, brs), 3.7-3.2(1H, m), 1.51(6H, s)

MS(EI):214, 144, 118

【0022】実施例5

4,5-ジヒドロ-1,6-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン(5)

【化12】



(5)

7

1-メチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンの代わりに1,6-ジメチル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンを用いる以外は、実施例1と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0023】無色結晶

mp:198~200 °C

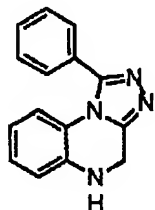
IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3302, 1560, 1533, 1491, 1437, 1311, 1290, 762, 723

<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.36(1H, dd, J=8, 1), 7.16-6.75(2H, m), 4.60(2H, s), 2.77(3H, s), 2.26(3H, s)

【0024】実施例6

4,5-ジヒドロ-1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン (6)

【化13】



(6)

1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン1.14g をエタノール30mlに溶解し、この中に水素化ほう素ナトリウム0.18g を加えた。3時間加熱還流後、溶媒を留去、水を加えジクロロメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去、エタノールより再結晶し題記化合物を0.76g 得た。

【0025】無色結晶

mp:136-141°C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1510, 1468, 1423, 756, 702

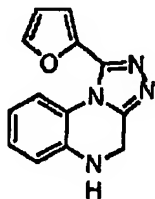
<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.7-7.4(5H, m), 7.2-6.5(4H, m), 4.64(2H, s)

MS:248, 144, 118

【0026】実施例7

4,5-ジヒドロ-1-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン (7)

【化14】



(7)

8

1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンの代わりに1-(2-フリル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンを用いる以外は、実施例6と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0027】淡黄色結晶

mp:161~162 °C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1613, 1508, 1460, 1427, 1321, 1288, 1168, 745

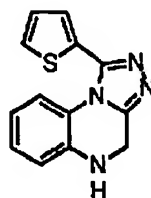
<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.64(1H, dd, J=2, 1), 7.3-6.6(6H, m), 4.66(2H, d, J=2), 4.13(1H, brs)

MS:238(M<sup>+</sup>)

【0028】実施例8

4,5-ジヒドロ-1-(2-チエニル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]キノキサリン (8)

【化15】



(8)

1-フェニル[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンの代わりに1-(2-チエニル)[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリンを用いる以外は、実施例6と同様の反応を行なうことにより題記化合物を得た。

【0029】淡黄色結晶

mp:198~199 °C

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:1618, 1506, 1437, 1319, 1284, 746, 708

<sup>1</sup>HNMR(CDC13) δ:7.57(1H, dd, J=5, 1), 7.38(1H, dd, J=4, 1), 7.3-6.6(5H, m), 4.64(2H, d, J=2), 4.14(1H, brs)

MS:254(M<sup>+</sup>)

【0030】

【発明の効果】本発明によれば、医薬、農業などの製造中間体として有用な4,5-ジヒドロ[1,2,4] トリアゾロ[4,3-a] キノキサリン誘導体(11)を、毒性および悪臭の強い硫黄化合物を使用することなく、簡便にかつ効率良く製造することができる。